

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 F 9/65

⑯ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 7/16

A 61 K 31/675

A 61 K 29/00

C 05 G 3/04

C 11 D 3/36

C 02 B 5/06

C 23 F 11/16

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 27 45 084 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 27 45 084

⑫

Aktenzeichen:

P 27 45 084.6

⑬

Anmeldetag:

7. 10. 77

⑭

Offenlegungstag:

12. 4. 79

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑯ ⑰

—

①

Bezeichnung:

Diphosphonsäuren

②

Anmelder:

Henkel KGaA, 4000 Düsseldorf

③

Erfinder:

Blum, Helmut; Worms, Karl-Heinz, Dipl.-Chem. Dr.; 4000 Düsseldorf

DE 27 45 084 A 1

Henkelstraße 67, den 30. September 1977
4000 Düsseldorf 13
Dr. Ar/Ge

HENKEL KGaA
Bereich Patente und Literatur

2745084

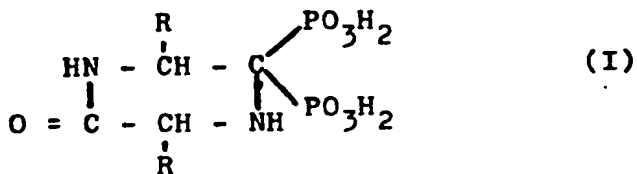
Patentanmeldung

D 5517

"Diphosphonsäuren"

Patentansprüche

1) Diphosphonsäuren der allgemeinen Formel



wobei R ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet und deren wasserlösliche Salze.

- 2) Verfahren zur Herstellung von Diphosphonsäuren der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man entsprechende α -Aminocarbonsäuren wie α -Alanin, Glycin bzw. Glycinanhydrid mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid, wobei das Molverhältnis 1 : 1 : 1 bis 1 : 4 : 4 beträgt, bei 50 bis 140°C umsetzt, das Reaktionsprodukt sauer hydrolysiert und die anfallenden Säuren gegebenenfalls in an sich bekannter Weise in die wasserlöslichen Salze überführt.
- 3) Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Glycinanhydrid mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid im Molverhältnis 1 : 3 : 3 umsetzt.

2

- 4) Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß man α -Alanin mit phosphoriger Säure und Phosphortri-
chlorid im Molverhältnis 1 : 1,5 : 1,5 umsetzt.
- 5) Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß man Glycin mit phosphoriger Säure und Phosphortri-
chlorid im Molverhältnis 1 : 2 : 2 umsetzt.

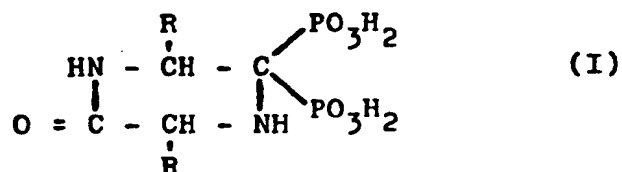
"Diphosphonsäuren"

Gegenstand der Erfindung sind neue Diphosphonsäuren und deren wasserlösliche Salze. Die neuen Verbindungen sind gute Komplexbildner und weisen weitere wertvolle anwendungstechnische Eigenschaften auf.

Aminoalkandiphosphonsäuren gewinnen in letzter Zeit zunehmendes Interesse wegen ihrer guten Wirksamkeit als Komplexbildner, insbesondere auch in unterstöchiometrischen Mengen (Threshold-Substanzen) sowie in pharmazeutischen Produkten. Verbindungen dieser Art sind beispielsweise 3-Aminoalkan-1,1-diphosphonsäuren wie beispielsweise 1,3-Diaminopropan-1,1-diphosphonsäure oder 3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure. Trotz ihrer guten Wirksamkeit können diese bekannten Verbindungen nicht in allen Eigenschaften befriedigen. So besitzen sie nur einen mäßigen Threshold-Effekt bei niedriger Dosierung. Außerdem treten in bestimmten pH-Bereichen teilweise relativ schwerlösliche Erdalkalikomplexe auf.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die neuen nachstehend beschriebenen Diphosphonsäuren und deren wasserlösliche Salze besonders gute Eigenschaften besitzen.

Die neuen Diphosphonsäuren entsprechen der allgemeinen Formel



/4

909815/0370

wobei R ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet.

Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, indem man entsprechende α -Aminocarbonsäuren wie α -Alanin, Glycin bzw. Glycinanhydrid mit phosphoriger Säure und Phosphor-trichlorid, wobei das Molverhältnis 1 : 1 : 1 bis 1 : 4 : 4 beträgt, umsetzt und das Reaktionsprodukt sauer hydrolysiert. Phosphorige Säure und Phosphor-trichlorid brauchen im übrigen nicht in dem gleichen Molverhältnis vorzuliegen.

Die Umsetzung erfolgt bei einer Temperatur von 50°C bis 140°C, vorzugsweise im Temperaturbereich von 70°C bis 120°C.

Bei der Umsetzung von Glycinanhydrid mit phosphoriger Säure und Phosphor-trichlorid hat es sich als besonders geeignet erwiesen, die Umsetzung der genannten Stoffe im Molverhältnis 1 : 3 : 3 durchzuführen. Verwendet man als Ausgangssubstanz dagegen Glycin oder α -Alanin, so ist es vorteilhaft, das Molverhältnis zu phosphoriger Säure und zu Phosphor-trichlorid im Bereich von 1 : 2 : 2 bzw. 1 : 1,5 : 1,5 zu wählen.

Es ist weiterhin zweckmäßig - wenn auch nicht notwendig -, die Umsetzung in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln wie Chlorbenzol, Tetrachloräthan oder Dioxan durchzuführen. Eine praktische Arbeitsweise besteht darin, zunächst das Lösungsmittel mit der Aminocarbonsäure und der phosphorigen Säure zu vermischen und das Gemisch auf eine Temperatur vorzugsweise von 70°C bis 120°C aufzuheizen, um anschließend langsam Phosphor-trichlorid hinzuzufügen. Der Ansatz wird dann noch eine Zeitlang auf dieser erhöhten Temperatur belassen, wonach die saure Hydrolyse erfolgt.

Dabei ist es jedoch nicht erforderlich, eine Säure hinzuzufügen, sondern es genügt dem sauren Gemisch eine entsprechende Menge Wasser hinzuzufügen. Das Hydrolysat wird nach bekannten Methoden aufgearbeitet, indem beispielsweise nach einer Filtration die wässrige Phase abgetrennt und ggf. nach Einengung die Phosphonsäure durch Zusatz von geeigneten Lösungsmitteln wie Aceton oder Aceton-Alkohol-Gemischen ausgefällt wird.

Die neuen Diphosphonsäuren können durch vollständige oder teilweise Neutralisation mit anorganischen, organischen oder quartären Basen wie NaOH, KOH, NH_4OH , Alkalicarbonaten, Alkanolaminen wie Monoäthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin oder Tetraalkylammoniumhydroxid in die entsprechenden wasserlöslichen Salze überführt werden.

Die neuen Diphosphonsäuren einschließlich ihrer Alkali-, Ammonium- oder Alkanolaminsalze sind gute Komplexbildner für Erdalkali-, vorzugsweise Calciumionen und können daher speziell für Vorgänge der Wasserenthärtung Verwendung finden.

Es ist dabei nicht notwendig, mit stöchiometrischen Mengen zu arbeiten, sondern man kann auch durch Anwendung unterstöchiometrischer Mengen - gegebenenfalls sogar mit Mengen von 0,2 bis 5 mg/l - Calcitfällungen erheblich verzögern.

Sie sind daher auch als Korrosions- und Steinansatzverhütungsmittel für Kühlwasser, insbesondere in Kombination mit an sich bekannten Zusätzen, wie beispielsweise zweiwertige Zink- und/oder Cadmiumsalze, Orthophosphate, Chromate oder Hydrazinhydrat gut geeignet.

Was je nach der zur Anwendung gelangenden Verbindung als stöchiometrische Menge anzusehen ist, läßt sich durch einen einfachen Versuch leicht ermitteln. Im allgemeinen werden die Komplexbildner in Mengen von 1 Mol per 2000 Mol Metallionen bis zur sechsfachen stöchiometrischen Menge verwendet.

Die genannten Eigenschaften bewirken, daß die neuen Komplexbildner beispielsweise auch für die Entkrustung von Geweben, in denen Alkalisalze sich abgelagert haben, und die Verminderung der Ascheanreicherung in Geweben Anwendung finden können. Sie sind weiterhin geeignet für Reinigungsprozesse von starren Gegenständen wie insbesondere Metall oder Glas. Hierbei kommt insbesondere die Verwendung als Zusatz zu Flaschenspülmitteln in Betracht.

Von dem Komplexbildungsvermögen kann man in vorteilhafter Weise auch Gebrauch machen in Systemen, in denen Kupferionen einen unerwünschten Einfluß haben. Als Beispiele sind hier die Vermeidung der Zersetzung von Perverbindungen oder auch die Stabilisierung von Fetten und Seifen zu nennen. Weiterhin sind die genannten Verbindungen als Zusatz zu Färbebädern von Textilien geeignet, um Metallionen, die unerwünschte Farbnuancen bilden, komplex zu binden.

Schließlich kann das Vermögen der Komplexbildung auch dazu verwendet werden, um Pflanzen sogenannte Spurenelemente zuzuführen. Das gute Komplexbildungsvermögen dieser Verbindungen zeigt sich auch daran, daß die bekannte Rotfärbung nicht eintritt, welche sonst bei Zusatz von Rhodanid zu Lösungen, die dreiwertiges Eisen enthalten, beobachtet wird. Man kann daher diese Eigenschaften auch in vorteilhafter Weise dazu verwenden, um das Absetzen von Eisenverbindungen, insbesondere Eisenhydroxid auf Geweben oder beim Flaschenspülen zu verhindern. Ebenfalls können die neuen Verbindungen

- 7 -

2745084

anstelle von Cyaniden in galvanischen Bädern eingesetzt werden.

Schließlich kommen sie auch als Buildersubstanzen mit komplexierenden Eigenschaften in Wasch- und Reinigungsmitteln infrage und können in Kombination mit bekannten anionenaktiven, kationenaktiven oder nichtionogenen Netzmitteln verwendet werden. Weiterhin können sie in Kombination mit Alkalien, Alkalicarbonaten, -silikaten, -phosphaten oder -boraten Anwendung finden.

Die beschriebenen Phosphonsäuren sind auch als Wirkstoffe in pharmazeutischen oder kosmetischen Präparaten geeignet, die Anwendung finden, um Störungen des Calcium- bzw. Phosphatstoffwechsels sowie die damit verbundenen Erkrankungen therapeutisch oder prophylaktisch zu behandeln.

Zur pharmazeutischen Anwendung kommen anstelle der freien Säure auch ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze wie Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Ammonium- und substituierten Ammoniumsalze wie Mono-, Di- oder Triäthanolammoniumsalze infrage. Sowohl die partiellen Salze, in denen nur ein Teil der aciden Protonen durch andere Kationen ersetzt ist, als auch Vollsalze können benutzt werden, jedoch sind partielle Salze, die in wässriger Lösung annähernd neutral reagieren (pH 5-9), bevorzugt. Mischungen der vorgenannten Salze können ebenfalls angewandt werden.

Die Dosierung der verwendeten Verbindungen ist variabel und hängt von den jeweiligen Konditionen wie Art und Schwere der Erkrankung, Dauer der Behandlung und der jeweiligen Verbindung ab. Einzelne Dosierungen können von 0,05 bis 500 mg pro kg Körpergewicht betragen. Die bevorzugte Dosierung beträgt 1 bis 50 mg pro kg Körpergewicht und Tag und kann in bis zu 4 Portionen täglich verabreicht werden. Die höheren Dosierungen sind bei oraler Applikation infolge der

begrenzten Resorption erforderlich. Bei länger dauernden Behandlungen sind nach anfänglich höheren Dosierungen normalerweise geringere Dosierungen notwendig, um den gewünschten Effekt aufrechtzuerhalten.

Dosierungen unter 0,05 mg/kg Körpergewicht beeinflussen die pathologische Verkalkung bzw. die Auflösung von harten Geweben nur unerheblich. Bei Dosierungen von über 500 mg/kg Körpergewicht können langfristig toxische Nebenwirkungen auftreten. Die neuen Diphosphonsäuren bzw. ihre Salze können sowohl oral als auch in hypertonischer Lösung subkutan, intramuskulär oder intravenös appliziert werden. Die bevorzugten Dosisbereiche für diese Anwendungen sind (in mg/kg · Tag)

oral	1	- 50
subkutan	1	- 10
intramuskulär	0,05	- 10
intravenös	0,05	- 2

Die Substanzen können zur Verabreichung in Tabletten, Pillen, Kapseln oder Injektionslösungen formuliert werden. Die Anwendung kann in Kombination mit dem Hormon Calcitonin erfolgen. Für Tiere können die Substanzen auch in Futter bzw. als Futterzusätze Verwendung finden.

Bei Anwendung in kosmetischen Präparaten wie Mund- und Zahnpflegemitteln verhindern die Diphosphonsäuren bzw. ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze in Konzentrationen von 0,01 - 5 % die Bildung von Zahnstein.

Schließlich sind die neuen Diphosphonsäuren auch geeignet als Zusatz zu Präparaten für die Herstellung von 99m -Technetium-Radiodiagnostika. Durch Radiographie lassen

- 9 -

sich nämlich Knochen- und Gewebeerkrankungen erkennen und lokalisieren. Zu diesem Zweck hat man in letzter Zeit das Isotop Technetium- 99^m , welches eine Halbwertszeit von 6 Stunden aufweist, verwendet.

Zu seiner Herstellung stehen gut handbare Vorrichtungen zur Verfügung, aus denen durch Eluierung mit isotonischer Kochsalzlösung das radioaktive Isotop in Form von 99^m -Pertechnetat erhalten werden kann.

Das Pertechnetat- 99^m unterscheidet sich von dem früher verwendeten radioaktiven Fluor oder Strontium darin, daß es im Körper nicht spezifisch im Skelett oder in kalkhaltigen Tumoren gebunden wird. Zu seiner Anwendung muß es daher zu einer niedrigen Oxidationsstufe reduziert werden und dann mit einem geeigneten Komplexbildner in dieser Oxidationsstufe stabilisiert werden. Der Komplexbildner muß weiterhin eine hohe Selektivität zur bevorzugten Absorption am Skelett bzw. an kalkhaltigen Tumoren aufweisen.

Es hat sich herausgestellt, daß sich für diese Zwecke die oben beschriebenen komplexierenden Diphosphonsäuren bzw. deren pharmazeutisch unbedenklichen wasserlöslichen Salze besonders gut eignen. Dabei werden die Phosphonsäuren zusammen mit einem pharmazeutisch brauchbaren Zinn(II)-, Chrom(II)- oder Eisen(II)-Salz angewandt, wobei die reduzierenden Salze in stöchiometrischen untergeordneten Mengen, bezogen auf die Phosphonsäure oder deren wasserlösliche Salze, vorhanden sind. Dadurch wird die einfache Herstellung eines hochstabilen Produktes ermöglicht, welches zum Verkauf in fester Form als Tablette oder in Form einer Lösung, enthalten in einer Ampulle geeignet ist.

/10

909815/0370

03709815/0370

- 10 -

Die Tablette oder der Inhalt einer Amnulle bilden nach Zugabe zu einer Pertechnetat-Lösung ein sehr wirksames Mittel zur Diagnostik von Knochentumoren, lokalen Störungen des Knochenstoffwechsels sowie kalkeinlagernden Gewebetumoren.

- 11 -

Beispiel 1

2,2-Diphosphono-5-ketonincrazin

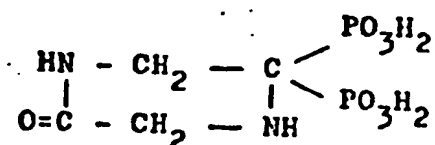
0,25 Mol Glycinanhydrid und 0,75 Mol H_3PO_3 wurden in 160 ml Chlorbenzol auf $100^{\circ}C$ erhitzt und mit 0,75 Mol PCl_3 versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 6 Std. bei dieser Temperatur belassen. Nach Hydrolyse mit 160 ml Wasser wurde die Lösung filtriert und die wässrige Phase vom Chlorbenzol abgetrennt. Das Filtrat wurde auf ca. 120 ml eingedunstet und die Phosphonsäure mit Aceton ausgefällt und bei $110^{\circ}C$ getrocknet.

Analysen:

C	18,63	H	3,72	P	23,25	N	11,04
	(18,46)		(3,85)		(23,85)		(10,77)

Molekulargew.: 264.9 (260.0); m.p. $230-232^{\circ}C$ (Zers.)

Durch 1H - und ^{31}P -NMR-Spektroskopie wurde die Struktur

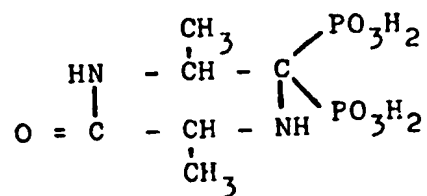


bestätigt.

-12-

Beispiel 22,2-Diphosphono-3,6-dimethyl-5-ketopiperazin

Zu einem Gemisch von 0,28 Mol α -Alanin und 0,42 Mol H_3PO_3 in 130 ml Chlorbenzol wurden bei $100^\circ C$ 0,42 Mol PCl_3 langsam zusetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann abgekühlt und mit 170 ml Wasser hydrolysiert. Nach Abtrennen der wässrigen Phase und Filtration über Aktivkohle wurde ein klares Filtrat erhalten, aus dem durch Fällung mit Methanol/Aceton die Phosphonsäure erhalten wurde. Diese entspricht der Formel

Beispiel 3

Zu einem Gemisch von 1 Mol Glycin, 250 ml Tetrachloräthan und 4 Mol Phosphortrichlorid werden bei Zimmertemperatur und unter Stickstoffatmosphäre 6 Mol H_2O unter kräftigem Rühren zusetropft. Nach etwa 1 Stunde wird zunächst auf $80^\circ C$ und nach weiteren 2 bis 3 Stunden auf $110^\circ C$ aufgeheizt.

Danach wird das Reaktionsprodukt mit überschüssigem Wasser (450 ml) hydrolysiert und der Ansatz wie im Beispiel 1 aufgearbeitet.

Beispiel 4

In der folgenden Tabelle ist die Threshold-Aktivität der neuen Verbindungen im Vergleich mit bereits bekannten 3-Aminoalkan-1,1-diphosphonsäuren aufgeführt. Bestimmt wurde der härtestabilisierende Effekt wie folgt:

Lösungen mit einer Wasserhärte von 20° d.H. (4/5 Ca- und 1/5 Mg-Härte) und einem zusätzlichen Gehalt von 4,5 g Na₂CO₃/l, 0,6 g Natriumsilicat/l (SiO₂ : Na₂O-Verh. = 3,36) und 150 mg/l des unten angegebenen Inhibitors wurden 30 Min. auf 95°C erhitzt. Anschließend wurde der in der Lösung verbliebene Anteil an Calcium flammenphotometrisch ermittelt.

Nr.	Substanz	% CaO in Lösung
(1)	2.2-Diphosphono-5-ketopiperazin	98.6
(2)	2.2-Diphosphono-3,6-dimethyl-5-ketopiperazin	98.2
	1.3-Diamino-propan-1.1-diphosphonsäure	50.2
	3-Amino-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure	35.7